

Derwent WPI

(c) 2007 The Thomson Corporation. All rights reserved.

0001681567

WPI Acc no: 1979-04271B/197903

Releasing incompatible pharmaceuticals from capsules - by including a second capsule inside the first

Patent Assignee: LIEDTKE R (LIED-I)

Inventor: LIEDTKE R

Patent Family (1 patents, 1 countries)

Patent Number	Kind	Date	Application Number	Kind	Date	Update	Type
DE 2729068	A	19790111	DE 2729068	A	19770628	197903	B
			DE 2729068	A	19770628		

Priority Applications (no., kind, date): DE 2729068 A 19770628

Alerting Abstract DE A

The capsules have, inside the standard hard gelatin capsule, ≥ 1 additional hard gelatin capsule with same or different dissolution characteristics. Inside the inner capsule is the same or different pharmaceutical carrier in same or different formulation, or a mixt. of various formulations. The hard gelatin may be replaced by other suitable capsule material, e.g., the inner capsule is of soft gelatin. Used for administration of medicines with physicochemical and/or pharmacokinetic incompatibilities such as vitamins and enzymes. The incompatible components can be kept apart during storage without need for special formulations and additional additives. By controlling capsule solubility, the time and position of release of ingredients can be regulated.

Title Terms /Index Terms/Additional Words: RELEASE; INCOMPATIBLE; PHARMACEUTICAL; CAPSULE; SECOND; FIRST

Class Codes

International Patent Classification

IPC	Class Level	Scope	Position	Status	Version Date
A61K-009/52			Secondary		"Version 7"

File Segment: CPI

DWPI Class: B07

Manual Codes (CPI/A-N): B03-L; B04-B02C; B04-B04A; B12-M10; B12-M11

51

Int. Cl. 2:

A 61 K 9/5219 **BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND****DEUTSCHES****PATENTAMT****DE 27 29 068 A 1**

11

Offenlegungsschrift 27 29 068

21

Aktenzeichen:

P 27 29 068.2

22

Anmeldetag:

28. 6. 77

45

Offenlegungstag:

11. 1. 79

31

Unionspriorität:

22 23 31

—

54

Bezeichnung:

Verfahren zur Freisetzungsteuerung von Arzneimitteln aus Kapseln

71

Anmelder:

Liedtke, Rainer, Dr.med., 8401 Sarching

72

Erfinder:

gleich Anmelder

DE 27 29 068 A 1

2729068

-5-

Patentansprüche

1. Verfahren zur Freisetzungsteuerung von Arzneimitteln aus Kapseln, insbesondere für Hartgelatinekapseln und zur Applikation physikalisch-chemisch und/oder pharmakokinetisch inkompatibler Arzneistoffe, dadurch gekennzeichnet, daß sich in einer Arzneikapsel aus Hartgelatine eine weitere oder mehrere weitere Kapseln aus Hartgelatine mit gleichem oder unterschiedlichem Löslichkeitsverhalten befinden, welche ihrerseits den gleichen oder einen anderen Wirkstoff in gleicher oder unterschiedlicher pharmazeutischer Verarbeitungsform oder eine Kombination verschiedener Verarbeitungsformen enthalten(1).
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß statt Hartgelatinekapseln jede der Hartgelatine biologisch und technisch gleichwertige oder bessere Kapselform verwandt wird.
3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sich innerhalb der Hartgelatinekapsel eine oder mehrere Kapseln aus Weichgelatine befinden.

808882/0253

ORIGINAL INSPECTED

2729068

Dr.med.Rainer Liedtke
Kesselsfeldweg 6. *Obere Dorfstr. 24*
8461 Garching
5307 Wachtberg-Niederbachem

Verfahren zur Freisetzungsteuerung von Arzneimitteln aus Kapseln

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Freisetzungsteuerung von Arzneimitteln aus Kapseln, insbesondere für Hartgelatine-Kapseln, und zur Applikation physikalisch-chemischer und oder pharmakokinetisch inkompatibler Arzneistoffe.

Es ist bekannt, daß Hartgelatine-Kapseln für die Applikation von Arzneimitteln bereits eine Anzahl biopharmazeutischer Vorzüge in Bezug auf Stabilität der Wirkstoffe, Verträglichkeit, biologische Verfügbarkeit und Steuerung der Wirkungsdauer besitzen.

(Cordes, G.: Magensaftresistente Hartgelatine-Kapseln als Arzneiform für Fermentpräparate; Pharm. Ind. 31(1969)328

Goldman, R.: Sustained release capsules; Drug Cosmetic Ind. 107 (1970)52

Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis, 4. Neuausgabe, VII. Band, Arzneiformen und Hilfsstoffe, Teil A: Arzneiformen; S. 482-502, Kapseln, Springer Verlag 1971

Lehmann, K.; Programmierte Wirkstoffabgabe aus peroralen Arzneiformen; Pharma International 3(1971)452

Münzel, K.; Galenische Formgebung und Arzneimittelwirkung; Progr. Drug Res. 14(1970)269

Newton, J.M.; The release of drugs from hard gelatin capsules Pharm. Weekblad, 107(1972)485

Newton, J.M., Rowley, G.; On the release of drug from hard gelatin capsules; J. Pharm. Pharmac. 22(1970)163

Newton, J.M., Rowley, G., Törnblom, J.F.V.; The effect of additives on the release of drug from hard gelatin capsules; J. Pharm. Pharmac. 23(1971)452

Prescott, L.F., Nimmo, J.; Generic inequivalence-Clinical observations, Acta Pharmacol. Toxicol. 29(1971)288

Thoma, K.; Die Biopharmazie der Kapselpräparate; Schriftenreihe der Bundesapothekerkammer zur wissenschaftlichen Fortbildung, Band IV/Weiße Reihe 1974

809882/0253

-2-

3

2729068

Thoma, K.; Die Bedeutung biopharmazeutischer Parameter für die Arzneimittelentwicklung, in: Probleme der Bioverfügbarkeit und des Wirkungsnachweises; Arznm. Forsch. (Drug Res.) 26 (1976) 103

Die Stabilität inkompatibler Wirkstoffe in der Kapsel, z.B. bei Vitamin- und Enzympräparationen muss jedoch durch spezielle pharmazeutisch-technologische Verfahren wie Einbettung der Stoffe in ölige Füllmassen oder Isolierung durch Einführung von Sperrschichten wie lackierte Granulate oder lackierte Mikrotabletten herbeigeführt werden, wodurch ein technologischer Aufwand unter Verwendung zusätzlicher Hilfsstoffe erforderlich ist. In Bezug auf die Steuerung der Wirkstofffreisetzung besitzen die derzeitigen Kapseln bisher lediglich die Möglichkeit, die enthaltenen Wirkstoffe mit Hilfe üblicher galenischer Verfahren wie Kationenaustauscher-Resinaten, Diffusionspellets, Einbettungspellets oder Ausbildung von Makrokristallen retardiert freizugeben oder durch Erzeugung magensaftresistenter Kapselhüllen oder magensaftresistente Überziehung der enthaltenen Wirkstoffe den Freisetzungsort zu bestimmen.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, die Möglichkeiten der Unterbringung und Anwendung physikalisch-chemisch und/oder biologisch inkompatibler Wirkstoffe zu verbessern sowie die Anzahl an Steuerungsmöglichkeiten des Freisetzungsvorganges für Kapseln zu erhöhen.

Diese Aufgabe wird erfindungsmäßig dadurch gelöst, daß sich in einer Arzneikapsel aus Hartgelatine eine weitere oder mehrere weitere Kapseln aus Hartgelatine mit gleichem oder unterschiedlichem Löslichkeitsverhalten befinden, welche ihrerseits den gleichen oder einen anderen Wirkstoff in gleicher oder unterschiedlicher pharmazeutischer Verarbeitungsform oder eine Kombination verschiedener Verarbeitungsformen enthalten.

Um das Verfahren neueren technischen Möglichkeiten anzupassen, werden statt Hartgelatine-Kapseln, in einer weiteren Ausbildung der Erfindung auch alle Kapseln aus der Hart-

809882/0253

- 3 -

4

2729068

gelatine biologisch und technisch gleichwertigen oder besseren Stoffen verwandt.

Um auch den Einsatz wässriger und öligiger Suspensionen und Emulsionen zu ermöglichen, werden, in einer weiteren Ausbildung der Erfindung, Weichgelatine kapseln mit gleichem oder unterschiedlichem Lösungsverhalten als Füllung eingesetzt.

Die mit der Erfindung erzielten Vorteile ergeben sich insbesondere dadurch, daß durch die mechanische Trennung verschiedener Wirkstoffe eines Wirkstoffgemisches physikalisch-chemische Inkompatibilitäten bei der Lagerung vermieden werden, ohne daß dies durch spezielle galenische Stabilisierungsmaßnahmen unter Verwendung zusätzlicher Hilfsstoffe geschieht, so daß sowohl eine Erhöhung der Arzneimittelsicherheit als auch eine Verringerung des pharmazeutisch-technologischen Aufwandes erfolgt. Durch die Verwendung von Kapselhüllen unterschiedlicher Lösungscharakteristik kann, bei Unterbringung einer Ein-Wirkstoff Arzneiform eine zeitliche Verschiebung der Freisetzung von zwei Einzeldosen bei nur einmaliger Kapselinnahme ermöglicht werden. Bei unterschiedlichen Wirkstoffen in den einzelnen Kammern kann, bei unterschiedlichen Freisetzungszeitpunkten oder Freisetzungsorten eine biologische Wechselwirkung am Resorptionsort verhindert, die Arzneimittelsicherheit somit erhöht werden. Werden für die Füllung der unterschiedlichen Kammern unterschiedlich verarbeitete galenische Formulierungen verwandt, so kann die eigenständige Freisetzungseigenart der galenischen Formulierung durch die spezielle Ausbildung des Löslichkeitsverhaltens der Kapselhülle gezielt modifiziert werden. Die Zahl vorprogrammierbarer Freisetzungseigenarten lässt sich somit erhöhen.

Ein Ausführungsbeispiel der Erfindung mit nur einer Innenkapsel ist in der Abbildung 1 dargestellt, wobei das Beispiel die Erfindung erläutert ohne sie zu beschränken. Innerhalb der

809882/0253

- 4 - 5

2729068

aus Kapselboden(1)und Kapseldeckel(2)bestehenden äußeren Kapsel befindet sich die ebenfalls aus Kapselboden(3)und Kapseldeckel(4)bestehende innere Kapsel.In dem angeführten Beispiel ist die äußere Kapsel zudem mit einem Gemisch aus Granulat(5)und Pellets(6)gefüllt,während die innere Kapsel lediglich ein Granulat(7)des gleichen oder eines anderen Wirkstoffes beinhaltet.Unter der Voraussetzung einer Magenlöslichkeit der äußeren Kapsel,wird deren Inhalt bereits im Magen freigesetzt,verteilt und den dortigen Resorptionsvorgängen unterworfen.Ist gleichzeitig die innere Kapsel magensaftresistent,wandert diese bis in den Dünndarm und gibt dort erst ihren Inhalt frei.Die Freisetzung der einzelnen Komponenten erfolgt somit zu unterschiedlichen Zeitpunkten und an unterschiedlichen Orten.In Abhängigkeit vom Löslichkeitsverhalten der äußeren und inneren Kapsel,sowie der Füllung mit pharmazeutisch unterschiedlich bearbeiteten Stoffe,ergeben sich aus dem Beispiel zwanglos alle mit dem Verfahren erreichbaren Freisetzungskombinationen.

809882/0253

-6-
Leerseite

2729068

- 7 -

Nummer:

27 29 068

Int. Cl.2:

A 61 K 9/62

Anmeldetag:

28. Juni 1977

Offenlegungstag:

11. Januar 1979

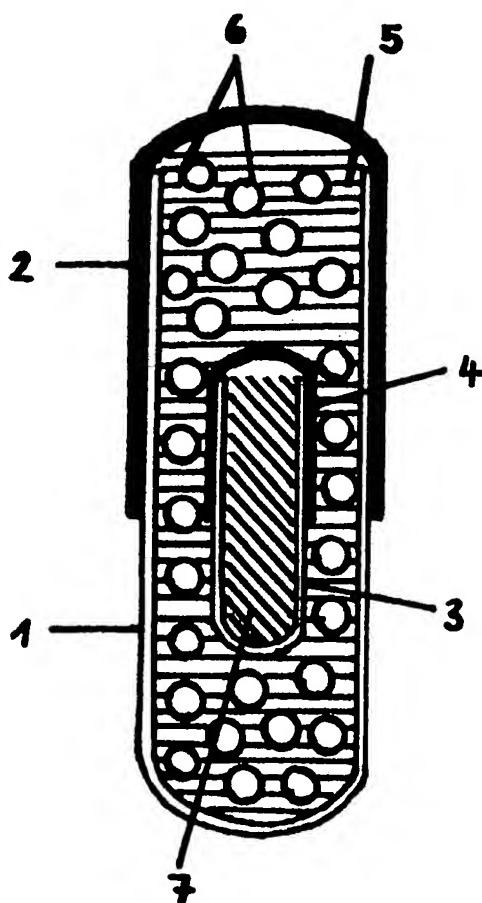


Abb. 1

809882/0253